

第345回 昭和大学学士会例会（医学部会主催）

日 時 2018年5月26日（土） 13時～14時30分
場 所 昭和大学4号館401号教室
担 当 内科学講座（腎臓内科学部門）
救急・災害医学講座

1. 骨髄異形成症候群における赤血球容積分布幅と臨床経過の関係

昭和大学大学院医学研究科内科系内科学（血液内科学分野）専攻

馬場 勇太

昭和大学医学部内科学講座（血液内科学部門）

齋藤 文護, 島田翔太郎

佐々木陽平, 村井 聡

阿部 真麻, 藤原 峻

荒井 奈々, 川口有紀子

蒲澤 宣幸, 塚本 裕之

宇藤 唯, 有泉 裕嗣

柳沢 孝次, 服部 憲路

原田 浩史, 中牧 剛

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）は無効造血を特徴とするクローン性の造血障害である。形態学的異形性は診断的重要性をもつ。赤血球容積分布幅（red cell distribution width, RDW）はヘモグロビン合成障害を伴う小球性貧血において、赤血球の形態異常を反映する指標として知られていた。本研究は、MDSにおける赤血球造血障害とRDWの関連を解析し、RDWの臨床的有用性を探索するものである。

2008年から2016年までに昭和大学病院でMDSと診断された101人の患者を対象に後方視的解析を行った。

RA患者において、RDWはヘモグロビン濃度と平均赤血球血色素濃度の間で弱い負の相関を認め、骨髄中の環状鉄芽球の割合と弱い正の相関を認めた。RA患者の生命予後についての受信者動作特性曲線を用いたRDWのカットオフ値は15.0であった。RDW

の増加（ $\geq 15.0\%$ ）はRA患者の全生存期間の短縮と関連していた。一方で、RAEB, RAEB-t患者においてはその関連は認めなかった。

MDS, とくにRAにおいて、RDWはヘモグロビン合成や鉄代謝と関連し、赤血球造血障害を反映する簡便で有用な指標であることを示した。さらに、RDWの増加は、RAにおける予後因子となる可能性が示唆された。

2. 心臓MRI位相画像法を用いた体血流量の測定方法の確立について ～小児から成人まで～

昭和大学大学院医学研究科内科系小児科学専攻
西岡 貴弘

昭和大学藤が丘病院小児科

心臓磁気共鳴画像診断法（Cardiac Magnetic Resonance Imaging; CMRI）において大動脈弁狭窄による乱流や各種短絡などはQaaoの正確な測定妨げとなる。本研究では心臓MRI位相画像法を用いて体血流量の測定方法を検討した。

【対象と方法】2010年から2011年までCMRIを施行した73例。年齢は0か月～72歳、体重は2.0～77.4 kg、男女比は37:36。Qaao, 下行大動脈血流量（Qdao）, 上大静脈血流量（Qsvc）, および下大静脈血流量（Qivc）について位相画像法を用いて計測し、QsがQsvcとQdaoの合計から推定可能かを検討した。またCineMRI法で測定した左室一回拍出量（LVSV）とQaaoの関連を検討した。撮影は3.0T, 1.5TMRI機器を、信号収集系列はFastcard PC法を、LVSV測定はCineMRI法を使用した。

【結果】LVSVとQaao, LVSVとQivc + Qdao,

$Q_{svc} + Q_{ivc}$ と Q_{aao} , $Q_{svc} + Q_{dao}$ と Q_{aao} は、各相関係数 $r = 0.90$ 以上と強い相関を認めた。

【考察】CineMRI 法を用いて LVSV を測定することで CMRI-PC 法で測定された Q_{aao} の正確性を確認した。CMRI-PC 法にて大血管各部位の血流量を正確に計測することができた。 Q_s は Q_{svc} と Q_{dao} の加算値に一致することが証明できた。心臓カテーテル検査では測定困難な肺動脈閉鎖や大動脈弁狭窄などの疾患群でも、上大静脈と下大静脈または下行大動脈の血流量を計測することで、 Q_s の計測が可能になり、各種疾患群への応用が期待できることが判明した。

【結語】心臓 MRI 位相画像法を用いることにより上大静脈および下行大動脈の血流量測定をすることで体血流量の測定が可能になる。

3. 100 kVp 撮像と逐次近似再構成による造影 CT でのヨード造影剤使用量の低減と被ばく低減に関する市中病院での試み

昭和大学大学院医学研究科内科系放射線医学専攻
田中絵里子^{1,2)}

¹⁾ 昭和大学医学部放射線医学講座 (放射線科学部門)

²⁾ 昭和大学藤が丘病院放射線科
橋本 東児^{1,2)}

【目的】低電圧撮像による造影 CT は造影効果の増強を得られるため、造影剤量の減量が可能であることが知られている。一方、低電圧撮像は画像ノイズの増加を来すことが知られており、従来の再構成法では被曝線量の低減は難しいことが多い。今回、肝臓を対象として、逐次近似法を用いた 100 kVp での低電圧撮像によって、画質と造影効果を保ったまま、造影剤量と被曝線量の両者を低減可能かどうかを検証した。

【方法】悪性腫瘍転移検索のために 12 か月以内に 2 回の CT を撮像した患者 23 人を対象とした。初回の CT では、100 ml の造影剤を使用し 120 kVp で撮像した (通常プロトコル)。2 回目の CT では、体重 1 kg あたり 1.6 ml の造影剤を使用し、100 kVp で撮像、逐次近似法を使用した (低電圧プロトコル)。それぞれにつき、被曝線量、門脈の CT 値、肝実質の CT 値、肝実質の造影効果、コントラストノイズ比、画像ノイズ、Figuer of Merit を計測し、比較した。

肝実質の視覚的評価も行った。

【結果】低電圧プロトコルは通常プロトコルに比較し、門脈の CT 値、肝実質の CT 値、肝実質の造影効果は有意に高く、被曝線量は有意に低かった。ノイズをはじめとした肝臓の画質には有意な違いはなかった。

【結論】100 kVp での低電圧撮像は造影剤量の減量が可能で、逐次近似法を用いることで肝臓の画質を保ったままの被曝線量の低減も可能であった。

4. 鼻粘膜上皮細胞のペリオスチン産生におよぼすレボセチリジンの効果

昭和大学大学院医学研究科外科系耳鼻咽喉科学専攻
浅野 雅世¹⁾

¹⁾ 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座

²⁾ 昭和大学保健医療学部作業療法学科

浅野 和仁²⁾, 水吉 朋美¹⁾

小林 一女¹⁾

ペリオスチンは IL-4/IL-13 の刺激により産生される蛋白質で、アレルギー性鼻炎の病態との関連が報告されている。アレルギー性鼻炎は鼻粘膜で発症する IgE 依存性の免疫応答であり、治療には抗ヒスタミン薬をはじめとした種々の薬剤が使用されるものの、薬剤とペリオスチン産生に及ぼす効果については十分に解析されていない。今回、抗ヒスタミン剤のペリオスチン産生に及ぼす効果をヒト鼻粘膜上皮細胞 (HNEpC) を対象に細胞培養実験によって検討した。

HNEpC を各種濃度のレボセチリジン、セチリジン存在下、10.0 ng/ml のヒト IL-4 で刺激した。刺激 48 時間後に培養上清を採取。ELISA 法によって上清中のペリオスチン量を測定した。また、上記と同様に培養した細胞における転写因子、STAT-6 の活性化とペリオスチン mRNA の発現に及ぼす薬剤の効果を ELISA 法と RT-PCR 法によって検討した。

細胞培養系にレボセチリジン、セチリジンを添加したところ、HNEpC からの IL-4 依存性ペリオスチン産生が濃度依存的に抑制され、統計学的に有意な最小抑制濃度は臨床濃度に相当していた。次に、レボセチリジンを対象に薬剤の STAT-6 の活性化とペリオスチン mRNA 発現に及ぼす効果を検討したところ、細胞培養系に 0.05 μ M 以上の薬剤を添加

すると IL-4 刺激によって HNEpC において誘導される STAT-6 とペリオスチン mRNA の発現が有意に抑制された。

以上より、抗ヒスタミン薬が炎症性刺激による鼻粘膜上皮細胞からのペリオスチン産生を抑制し、臨床症状の発現や病態の遷延化を抑制していることを示唆された。

5. 粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌におけるリンパ節微小転移 (LNMM; lymph node micrometastasis) の意義

昭和大学大学院医学研究科外科系外科学 (消化器一般外科学分野) 専攻

加藤 正典¹⁾

¹⁾ めぐみクリニック 目黒

²⁾ 昭和大学医学部外科学講座 (消化器一般外科学部門)

³⁾ 独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院 外科

山崎 公靖²⁾, 大塚 耕司²⁾

田嶋 勇介³⁾, 村上 雅彦²⁾

粘膜下層浸潤を伴う分化型胃癌 103 例より得られた合計 2,773 個のリンパ節を CAM5.2 で免疫染色し、リンパ節微小転移 (LNMM; lymph node micrometastasis) を検索した。腫瘍径、組織型、腫瘍の粘膜下層の垂直方向の浸潤長 (VTIDSM; vertical tumor invasion depth in submucosal layer)、リンパ管侵襲 (LVI; lymphatic vessel invasion) 脈管侵襲 (BVI; blood vessel invasion) 未分化型癌の混在の有無を評価、腫瘍の分化形質発現を分類し、LNMM との関係、再発および予後について検討した。

LNMM は 14 例 (13.6%) に認められた。リンパ節転移 (LNM; lymph node metastasis)、または LNMM は 20 例 (19.4%) に認められた。腫瘍径 ($P=0.0133$)、VTIDSM ($P=0.0142$)、未分化型癌の混在 ($P=0.0244$)、LVI 陽性 ($P=0.0012$)、BVI 陽性 ($P=0.0155$) の 5 因子と有意に関連が認められた。未分化型癌の混在が odds 比 6.862、LVI 陽性が odds 比 8.907 を示した。LNMM 群に腹膜転移を 1 例 (7.1%)、LNM 群に肝転移を 1 例 (11.1%) に認めた。分化形質発現と LNMM との間に有意な関連は、認められなかった。

6. 昭和大学病院における院内急変対応 (コードブルー) 症例についての検討

昭和大学大学院医学研究科外科系救急・災害医学専攻

福田賢一郎

昭和大学医学部救急・災害医学講座

中島 靖浩, 柿 佑樹

鈴木 恵輔, 加藤 晶人

八木 正晴, 土肥 謙二

昭和大学病院では院内急変に施設全体で対応するために院内急変対応のプロトコール (いわゆるコードブルー) が導入されている。米国の疫学研究では成人 1,000 人の入院にあたり 6.65 人の病院内心停止 (IHCA) が生じるとされ、生存退院は 18% で、1 年後の生存率は 6.6% と報告されている。近年、急変以前にチームによる医療介入を行う rapid response system (RRS) が、院内急変による予期せぬ死亡例を減少させることが報告されている。急変の前兆を早期に察知し、早期に介入することが特徴で、当院でも RRS の導入を進めている。RRS の導入にあたり当院における院内急変対応 (コードブルー) の現状把握のために検討を行ったので報告する。

2014 年度から 4 年間でのコードブルー要請は 129 例であった。平均年齢は 63.6 歳、男女比はほぼ 1:1 であった。入院患者は 51 例、外来患者は 57 例であった。発生場所は病室が 30 例であり、次いで CT 検査室、初診受付や会計前の順であった。またコードブルー要請のうち、心肺停止は 34 例 (26.4%) にもなり、平均年齢は 71.2 歳であった。心肺停止は入院患者が 28 例、外来患者が 5 例であった。このうち心拍が再開した症例は 15 例 (44%) であった。心拍再開例には脳温管理法を行った。

本検討では心肺停止になってからコードブルーが要請されたケースが多く、より早期に対応できていれば急変に至る前に対応できた可能性も考えられた。今後、当院でも早期に RRS を導入し、その効果について検討する必要がある。

7. ネフローゼ症候群におけるアディポネクチンの分泌調節機構とその役割の解明

昭和大学医学部小児科学講座
上條 香織, 阿部 祥英

【背景】アディポネクチン (ADPN) はインスリン抵抗性改善作用や抗動脈硬化作用を持つ。メタボリックシンドロームや慢性腎臓病では低値であるが、ネフローゼ症候群では高値で、同じ蛋白尿を呈する疾患でも相違がある。ADPN には3つの分画 [高分子量 (HW), 中分子量 (MW), 低分子量 (LW)] があり、メタボリックシンドロームでは HW が低下するが、ネフローゼ症候群においてどの分画が病態に関与するかは不明である。そこで、ネフローゼ症候群における ADPN とその分画の推移を検討した。

【方法】初発のネフローゼ症候群患児 26 例の3つの病期 (発症時, 寛解直後, 寛解期) の総 ADPN 値とその分画の値を測定し、総 ADPN 値に占める各分画の割合を求めた。

【結果】発症時, 寛解直後, 寛解期の総 ADPN 値 ($\mu\text{g/ml}$) はそれぞれ 41.8 ± 16.8 , 43.0 ± 19.7 , 25.9 ± 18.3 で発症時に高値 ($P < 0.001$) で、総 ADPN に占める各分画の割合 (HW%/MW%/LW%) は、発症時 57.5/27.7/13.9, 寛解直後 60.3/24.1/14.7, 寛解期 56.7/22.0/18.4 と、発症時の MW% が寛解直後に比して有意に高値であった ($P < 0.01$)。

【結論】ADPN 値はネフローゼ症候群の発症時に上昇し、経過中にその分画も変動する。よって、ネフローゼ症候群の病態に ADPN 分画の変動が関与する可能性がある。

(昭和大学学術研究奨励成果発表)

8. インクレチン産生細胞数増加による膵β細胞再生を介した血糖改善作用

¹⁾ カロリンスカ研究所・Cell and Molecular Biology
²⁾ 昭和大学医学部内科学講座 (糖尿病・代謝・内分泌内科学部門)
寺崎 道重^{1,2)}, 平野 勉²⁾

内因性インスリンを分泌する膵β細胞の枯渇は1型糖尿病のみならず2型糖尿病の原因として報告されており、膵β細胞再生作用は根本的な糖尿病治療に発展する可能性を持つ。インクレチンは小腸上部 K 細胞から分泌される glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) や下部小腸 L 細胞から分泌される glucagon-like peptide-1 (GLP-1) があり、食事や血糖依存性に膵β細胞に作用しインスリン分泌を刺激するが、その作用に加え *in vitro* 実験では膵β細胞増殖作用が報告されている。そのためわれわれはインクレチン産生細胞数増加と膵β細胞再生作用について検討した。CRISPR-Cas で作成したトランスジェニックゼブラフィッシュ *Tg (gip: Nluc) zf* を使用し 1,300 個の物質を *in vivo* で投与し GIP 遺伝子量を増加する物質をスクリーニング後、hit compounds を *Tg (gip: Venus) zf* に投与しインクレチン陽性細胞数を測定。次に膵β細胞アブレーションモデル *Tg (ins: H2B-GFP); Tg (ins: Flag-NTR)* を使用し hit compounds の膵β細胞再生作用を調べた。Hit compounds 投与群では小腸の *gip: Venus* 細胞数と GLP-1 陽性細胞数の増加を認め、*ins: H2B-GFP +; EdU +* 細胞数の増加を来し膵β細胞再生作用を促進した。またインクレチン mRNA とインスリン mRNA の増加、グルコース低下作用を伴っていた。メカニズムとしてわれわれはインクレチン産生細胞数を増加するシグナルを発見し、そのシグナルは腸内分泌前駆細胞 Neurog3 由来の細胞に関連する事を発見した。Hit compounds の作用は2型糖尿病モデル *db/db* マウス (C57BLKS/J *Iar+ Leprdb/+ Leprdb*) でも同様の効果があり、ゼブラフィッシュ/マウスと種を超えた同作用はヒト臨床で糖尿病治療に発展する可能性を秘めている。

(昭和大学学術研究奨励成果発表)